

Pharmacogénomique de l'asthme

Pharmacogenomics of asthma

I. Pin^{a,b,*}, V. Siroux^b, C. Llerena^a, C. Pison^c

^aDépartement de pédiatrie, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09, France

^bInserm U578, institut Albert-Bonniot, Grenoble, France

^cDépartement de médecine aiguë spécialisé, CHU de Grenoble, France

Disponible sur internet le 29 septembre 2006

Résumé

La pharmacogénomique cherche à expliquer une partie de la variabilité de la réponse aux thérapeutiques par la variabilité génétique des individus. En ce qui concerne l'asthme, on sait qu'il existe une variabilité de la réponse aux trois grandes classes de traitement antiasthmatique, que sont les bêta2-mimétiques inhalés, les antileucotriènes et les corticoïdes inhalés. Pour chaque classe thérapeutique, il existe des travaux montrant que des polymorphismes survenant dans des gènes candidats, tels le β 2-récepteur, le promoteur du gène de la 5-lipoxygénase ou un récepteur du *corticotropin releasing factor*, sont associés à la réponse à ces thérapeutiques. Cependant l'avenir est à des études comportant plusieurs polymorphismes situés sur différents gènes des « pathways » métaboliques impliqués dans l'efficacité et aussi les effets secondaires des traitements, permettant d'espérer une meilleure individualisation des choix thérapeutiques.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Pharmacogenomics attempts to explain some of the variability of the response to medications by individual genetic variability. Regarding asthma, it is known that there is individual variability in the response to the three most important classes of anti-asthmatic mediations, namely, inhaled β 2 agonists, anti-leucotrienes and inhaled corticosteroids. For each therapeutic class, there is evidence that the existence of polymorphisms in certain candidate genes, for example, the β 2-receptor, the 5-lipoxygenase gene promoter and one of the corticotrophin releasing factor receptors, is associated with the response to these drugs. We anticipate that the results of ongoing studies of the many polymorphisms located on the different genes of the metabolic pathways involved in the efficacy as well as the adverse effects of these drugs will lead to better adaptation to individual requirements in therapeutic management.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Génétique ; Traitement ; Pharmacogénomique

Keywords: Asthma; Genetics; Treatment; Pharmacogenomics

1. Introduction

La pharmacogénomique est l'étude des relations entre les types de variabilité de toute une série de gènes chez des individus et la variabilité de la réponse aux thérapeutiques chez ces

mêmes individus. En fait les études actuelles se résument essentiellement à l'étude de l'effet d'un seul gène.

1.1. Quel type de variabilité de réponse thérapeutique la pharmacogénomique essaye-t-elle d'expliquer ?

Il existe une grande variabilité de réponse à une thérapeutique à la fois en terme d'efficacité et d'effets secondaires. Environ deux tiers des asthmatiques n'atteignent pas le

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : IPin@chu-grenoble.fr (I. Pin).

contrôle total de leur asthme. Un tiers des patients traités par des corticoïdes inhalés n'améliorent pas leur niveau de fonction respiratoire ou leur degré d'hyperréactivité bronchique. Plus encore, de nombreux patients ne répondent pas aux antileucotriènes. Quand on analyse la distribution des réponses individuelles des patients asthmatiques à deux thérapeutiques comme les corticoïdes inhalés et les antileucotriènes, on voit que le pourcentage d'amélioration du VEMS par exemple varie beaucoup et qu'il existe des hyperrépondeurs (amélioration > 40 % des valeurs de base) alors que 25 % des patients n'ont pas de réponse significative [1]. En ce qui concerne les effets secondaires, quelques patients vont développer des cataractes ou des glaucomes avec les corticoïdes inhalés. Il existe certes une relation entre la dose de corticoïdes inhalés et la diminution de la densité osseuse chez les femmes ménopausées, mais les réponses individuelles sont très variables. On estime ainsi qu'environ 70 % de la variabilité des réponses aux thérapeutiques est d'origine génétique [2], touchant l'absorption, la distribution, le métabolisme, le mécanisme d'action, les effets biologiques, l'état pathologique sous-jacent...

1.2. Comment déterminer la variabilité génétique ?

Des polymorphismes génétiques existent chez tous les individus et on estime qu'il existe un SNP (*single nucleotide polymorphism*) environ toutes les 1000 paires de base. Ces polymorphismes peuvent survenir soit dans des régions codantes et produire un changement d'acide aminé qui pourrait avoir une conséquence biologique, mais peuvent aussi aboutir à l'absence de mutation (polymorphisme synonyme) ou survenir dans des portions non codantes du génome. Par ailleurs, il existe tout le long du génome des séquences répétitives de tandems courts de nombre variable (microsatellites) qui jalonnent le génome et peuvent avoir aussi des conséquences fonctionnelles.

Il y a plusieurs façons de rechercher cette variabilité génétique. Soit on s'intéresse à l'effet d'une thérapeutique dont on connaît le mécanisme d'action ou la cible biologique et on sélectionne un certain nombre de gènes impliqués dans ces mécanismes candidats pour moduler l'action de la thérapeutique : c'est l'approche « candidate » qui a été utilisée initialement et qui sera décrite dans cet article. Soit on sélectionne des polymorphismes qui n'ont pas forcément de conséquence biologique, mais qui permettent de screener un gène ou une partie de génome, c'est l'approche « association à large échelle », qui est en train de se développer avec les nouvelles techniques de génotypage. Dans l'approche candidate, on sélectionne plutôt les polymorphismes présents dans des zones codantes et dont la fréquence des allèles mineurs est supérieure à 10 %.

Les analyses des relations entre variabilité génétique et phénotypique se font par *des études d'association*. Celles-ci sont basées soit sur des études cas témoins, soit sur des études familiales. Certains facteurs peuvent altérer des associations génétiques potentielles, comme des interactions génétiques entre gènes ayant des effets opposés, des facteurs liés à l'hôte comme l'âge, la sévérité de l'asthme, des interactions avec

d'autres médicaments, ou enfin des facteurs environnementaux, comme le tabagisme dont il a été montré qu'il interfère avec l'effet des corticoïdes inhalés ou les relations des polymorphismes du β_2 récepteur avec la réactivité bronchique.

2. Effet des bêta2-mimétiques

Le gène codant pour le récepteur des bêta2-mimétiques (β_2 -AR) a été codé depuis longtemps et est un gène candidat naturel pour l'étude de l'efficacité des bêta2-mimétiques. Des polymorphismes situés dans la portion codante du gène ont été identifiés, qui ont des effets biologiques. En particulier deux SNP situés en position 16 (mutation Gly→Arg) et 27 (Gln →Glu) entraînent un fonctionnement identique du récepteur, mais une régulation différente du nombre de récepteurs sous l'action de l'agoniste. Initialement de nombreuses études ont montré des relations entre ces polymorphismes et une série de phénotypes, tournant autour de la sévérité de l'asthme, résumées dans une méta-analyse récente [3].

Sur le plan des effets aigus des bêta2-agonistes, les résultats sont contradictoires. Des travaux initiaux avaient montré que parmi des enfants asthmatiques, 60 % de ceux qui étaient homozygotes B16 Arg/Arg avaient une réponse positive aux bêta2-mimétiques alors que 13 % seulement des homozygotes Gly/Gly l'étaient [4]. Une petite étude de Lima a montré une association similaire [5]. En revanche, une large étude chez l'adulte [6] et une étude familiale [7] chez des enfants n'ont pas retrouvé cette association. Il est intéressant de noter que parmi des enfants asthmatiques d'Amérique Latine, l'association entre Arg/Arg et la réponse aux bronchodilatateurs était retrouvée chez les portoricains et pas chez les mexicains, illustrant le rôle potentiel de l'hétérogénéité génétique sur ces associations [8]. Des études portant sur des analyses extensives de plusieurs polymorphismes à l'intérieur du gène β_2 -AR et des haplotypes qui en découlent ont montré que certains haplotypes complexes, mais pas de SNP individuellement conféraient une moindre réponse à l'inhalation de bêta2-mimétiques [9].

Concernant les effets chroniques des bêta2-mimétiques, une étude initiale de Hancox portant sur 64 asthmatiques adultes traités pendant 24 semaines n'avait pas trouvé de différence de réponse aux bêta2-mimétiques de courte durée d'action inhalés régulièrement ou à la demande en fonction du génotype [10]. En revanche, une étude portant sur plus de 250 patients ayant un asthme modéré et randomisés pour recevoir des bêta2-mimétiques à la demande ou régulièrement a montré une association du phénotype Arg/Arg avec un déclin du débit de pointe lors d'une utilisation régulière, alors qu'il n'y avait pas de déclin chez les patients Gly/Gly ou recevant les bronchodilatateurs à la demande [6]. Les patients ayant le génotype Arg/Arg avaient plus d'exacerbations d'asthme sous bêta2-réguliers que sous placebo [11]. Un travail prospectif de l'utilisation régulière ou à la demande des bêta2-mimétiques, dont le recrutement était stratifié sur le génotype B16, a montré que les patients Arg/Arg traités régulièrement par des bêta2-mimétiques n'avaient pas de déclin du DEP pendant le traitement, contrairement au résultat précédant, mais une baisse

significative pendant la période de *wash out*, alors que les patients Gly/Gly avaient une amélioration de leur débit expiratoire de pointe sous traitement. Ces deux études sont en faveur d'un effet délétère des bêta2-mimétiques continus chez ces patients. Cependant, la relevance clinique de ce résultat reste incertaine, car la différence de réponse attribuable au génotype est faible et l'utilisation des bêta2-mimétiques de courte durée d'action régulière non recommandée.

En revanche, une étude récente a porté sur l'effet des bêta2-mimétiques de longue durée d'action inhalés selon le génotype B16 et confirme que les patients homozygotes Arg/Arg n'ont pas un effet significatif du salmétérol inhalé, qu'il soit donné isolément ou en association avec des corticoïdes inhalés [12] comparés à des patients B16 Gly/Gly.

Si elles se confirment, ces études pourraient entraîner soit des choix thérapeutiques différents en fonction des génotypes, notamment pour l'utilisation des bêta2-mimétiques de longue durée d'action en thérapeutique adjuvante, mais aussi pousser à rechercher certains génotypes en cas de réponse thérapeutique faible.

3. Les antileucotriènes

Ces médicaments agissent sur la voie de la lipoxycgénase, soit en bloquant la 5-lipoxycgénase, soit en bloquant le récepteur aux leucotriènes. Il existe un certain nombre d'enzymes qui pourraient interférer avec l'efficacité de ces médicaments. Ainsi, il a été montré que la réponse à un inhibiteur de la 5-lipoxycgénase pouvait être modifiée par des polymorphismes du promoteur du gène codant pour cet enzyme [13]. L'allèle mineur de ce polymorphisme entraîne en effet une moindre transcription du gène et une diminution de production de l'enzyme, pouvant expliquer la moindre efficacité de l'antagoniste. Cependant, la fréquence des mutations de ce promoteur ne survient que chez environ 5 % des asthmatiques et ne peut expliquer qu'une petite partie de la variabilité de la réponse aux antileucotriènes.

Une autre enzyme de cette voie métabolique est la LTC4 synthase, qui est une enzyme aboutissant à la formation de LTC4, puissant bronchoconstricteur. Il existe un SNP dans le promoteur du gène codant pour cette enzyme, dont l'allèle mineur (-444C) entraîne une augmentation de la production de leucotriènes. Sampson et al. ont montré que, parmi les asthmatiques traités par le zafirlukast, les asthmatiques homozygotes pour l'allèle A avaient une réponse moindre que les patients homozygotes ou hétérozygotes pour l'allèle C [14].

Récemment une étude a porté sur 61 asthmatiques participant à une étude de l'effet du montelukast en traitement adjuvant, dont on a étudié les génotypes de 28 SNP situés sur cinq gènes appartenant à la voie métabolique des leucotriènes [15]. Les variables analysées étaient la réponse fonctionnelle du VEMS et la fréquence des exacerbations. À six mois, deux SNP étaient associés à la réponse du VEMS, un dans le gène MRP1 et l'autre dans le gène de la 5-lipoxycgénase. Trois autres SNP étaient associés au risque d'exacerbation, dont le gène LTA4H (effet aggravant), alors que les mutations dans le pro-

moteur de la 5-lipoxycgénase et du promoteur de la LTC4 synthase étaient associées à une moindre fréquence d'exacerbations. Le résultat concernant l'effet de la LTC4 synthase est concordant avec le rôle supposé d'augmentation de la production des leucotriènes et d'augmentation de l'efficacité du médicament chez ceux qui portent l'allèle mineur. En revanche, le résultat portant sur le promoteur de la 5-lipoxycgénase est discordant avec l'effet supposé de cette variation génétique. Ce travail représente une première approche d'analyse de profils génétiques permettant de déterminer les meilleurs répondeurs à une thérapeutique, mais il est nécessaire de reproduire les résultats à plus grande échelle et surtout de tester la valeur prédictive individuelle de telles approches.

4. Les corticoïdes inhalés

Les corticoïdes inhalés représentent le traitement majeur de l'asthme actuellement. Ils agissent par une liaison aux récepteurs des glucocorticoïdes (GC), qui fonctionnent comme un signal de transcription pour de nombreux gènes, avec une action générale d'activation des gènes anti-inflammatoires et de répression des gènes pro-inflammatoires. *Corticotropin releasing factor receptor type 1* (CRHR1) a été choisi comme gène candidat, parce que c'est un régulateur majeur de la synthèse des GC et aussi car il est situé dans des zones de liaison à l'asthme, détectées par de nombreux criblages du génome. L'effet supposé de ce polymorphisme serait d'augmenter la réponse inflammatoire et l'efficacité des corticoïdes. Des travaux menés sur plusieurs cohortes et analysant la réponse du VEMS à un traitement de quelques semaines de corticoïdes inhalés, ont montré qu'il existait une association entre certains SNPs et haplotypes et une augmentation de la réponse aux corticoïdes inhalés [16] ; spécifiquement le SNP rs242941 (dont la fréquence de l'allèle mineur est d'environ 30 %) est associé avec une augmentation de la réponse (par exemple amélioration du VEMS de +13,3 % chez les adultes homozygotes pour l'allèle mineur vs +5,5 % chez les homozygotes pour l'allèle majeur). Un haplotype commun nommé GAT était associé à la réponse aux corticoïdes inhalés, avec une réponse environ deux fois plus élevée chez les adultes et presque trois fois plus élevée chez les enfants homozygotes pour cet haplotype, comparés aux sujets homozygotes pour des haplotypes non GAT. Cependant, on ne sait pas si ces variants sont fonctionnels.

5. Conclusions

Ces travaux préliminaires montrent qu'une partie de la variabilité de la réponse aux traitements antiasthmatiques est liée à une variabilité génétique, pour le moment testée sur un ou quelques SNP. En l'état actuel des recherches, les effets individuels ne permettent pas de prédiction satisfaisante. Il est probable qu'à moyen terme, les tests seront élargis pour une « batterie de gènes », qui pourraient permettre de mieux individualiser les choix thérapeutiques fondés sur une meilleure réponse et un moindre risque d'effets secondaires.

Références

- [1] Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):487–95.
- [2] Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull* 2000;56(4):1054–70.
- [3] Contopoulos-Ioannidis DG, Manoli EN, Ioannidis JP. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):963–72.
- [4] Martinez FD, Graves PE, Baldini M, et al. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997;100(12):3184–8.
- [5] Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, et al. Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(5):519–25.
- [6] Israel E, Drazen JM, Liggett SB, et al. The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):75–80.
- [7] Silverman EK, Kwiatkowski DJ, Sylvia JS, et al. Family-based association analysis of beta2-adrenergic receptor polymorphisms in the childhood asthma management program. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(5):870–6.
- [8] Choudhry S, Ung N, Avila PC, et al. Pharmacogenetic differences in response to albuterol between Puerto Ricans and Mexicans with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(6):563–70.
- [9] Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, et al. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(19):10483–8.
- [10] Hancox RJ, Sears MR, Taylor DR. Polymorphism of the beta2-adrenoceptor and the response to long-term beta2-agonist therapy in asthma. *Eur Respir J* 1998;11(3):589–93.
- [11] Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, et al. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta(2) adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000;55(9):762–7.
- [12] Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(5):519–26.
- [13] Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999;22(2):168–70.
- [14] Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, et al. Variant LTC(4) synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S28–31.
- [15] Lima JJ, Zhang S, Grant A, et al. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(4):379–85.
- [16] Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004;13(13):1353–9.